

黄芩苷镁盐和黄芩苷的肠吸收动力学和药代动力学比较

许海舰¹, 刘一鑫¹, 刘喜纲¹, 常金花¹, 宋鸿儒², 刘翠哲^{1*}

(1. 承德医学院, 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北承德 067000;

2. 河北北方学院, 河北张家口 075000)

[摘要] 目的:比较黄芩苷镁盐和黄芩苷的肠吸收动力学和药代动力学的异同。方法:采用高效液相色谱法(HPLC)测定样品中黄芩苷镁盐和黄芩苷的含量,计算黄芩苷镁盐的吸收速率常数(K_a),每小时单位体积的肠吸收量(Abs),表观渗透系数(P_{app})等肠吸收动力学参数和药时曲线下面积(AUC_{0-t})等药动学参数,明确黄芩苷镁盐的肠吸收动力学和药动学特征。通过SPSS 19.0软件进行数据分析,探讨黄芩苷镁盐与黄芩苷在体和体内的吸收差异。结果:肠吸收动力学结果表明黄芩苷镁盐的 K_a 为黄芩苷的16.33倍,Abs为黄芩苷的1.78倍, P_{app} 为黄芩苷的15.75倍,统计学差异明显($P < 0.05$)。但药动学数据显示黄芩苷镁盐的药峰浓度(C_{max}), AUC_{0-t} ,达峰时间(T_{max})和血浆清除率(CL_z)与黄芩苷比较均无统计学差异。结论:与黄芩苷比较,黄芩苷镁盐在大鼠肠道的吸收更好,且吸收迅速。黄芩苷镁盐灌胃给药后药动学特征与黄芩苷无显著性差异,原因是黄芩苷镁盐经体内胃酸的作用被还原成为了黄芩苷。

[关键词] 黄芩苷镁盐; 黄芩苷; 表观渗透系数; 肠吸收动力学; 药代动力学; 吸收速率常数

[中图分类号] R22; R969.1; R284; R945; R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)04-0078-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040078

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171127.0846.004.html>

[网络出版时间] 2017-11-27 8:46

Comparison of Intestinal Absorption Kinetics and Pharmacokinetics of Baicalin Magnesium Salt and Baicalin

XU Hai-jian¹, LIU Yi-xin¹, LIU Xi-gang¹, CHANG Jin-hua¹,
SONG Hong-ru², LIU Cui-zhe^{1*}

(1. Hebei Key Laboratory of Research and Development of Traditional Chinese Medicine,
Chengde Medical University, Chengde 067000, China;

2. Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the similarities and differences of intestinal absorption kinetics and pharmacokinetics between baicalin magnesium salt and baicalin. **Method:** HPLC was employed to determine the contents of baicalin magnesium salt and baicalin in samples, and the intestinal absorption kinetics parameters, such as absorption rate constant (K_a), intestinal absorption per unit volume within one hour (Abs), apparent permeability coefficient (P_{app}) and pharmacokinetics parameters such as the bioavailability (AUC_{0-t}) were figured out. That was not only clarified the behaviors of baicalin magnesium salt, but also discussed the differences of the absorption of baicalin magnesium salt and baicalin *in vivo* and *in suit* by SPSS 19.0 statistical software. **Result:** The K_a , Abs and P_{app} of baicalin magnesium salt were 16.33, 1.78, 15.75 times than these of baicalin with significant difference ($P < 0.05$). However, these pharmacokinetic data showed that AUC_{0-t} of baicalin

[收稿日期] 20170729(005)

[基金项目] 河北省自然科学基金项目(H2014406036);河北省教育厅重点研究项目(ZH2012050)

[第一作者] 许海舰,在读硕士,从事中药制剂现代化研究,E-mail:1556275925@qq.com

[通信作者] *刘翠哲,研究员,博士,从事中药制剂现代化研究,Tel:0314-2290359,E-mail:liucuihexy@163.com

magnesium salt had no significant differences by comparing with baicalin, as well as parameters of C_{max} , T_{max} and CL_z . **Conclusion:** The intestinal absorption of baicalin magnesium salt in whole intestine tract of rats is better and quicker than baicalin. Meanwhile, pharmacokinetic characteristics of baicalin magnesium salt after oral administration are not significantly different from these of baicalin, because it can be reduced into baicalin under the action of gastric acids in the body.

[**Key words**] baicalin magnesium salt; baicalin; apparent permeability coefficient; intestinal absorption kinetics; pharmacokinetics; absorption rate constant

黄芩苷是从唇形科双子叶植物黄芩的干燥根中提取出的一种黄酮类化合物^[1],具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效^[2],其结构式见图 1。现代药理学研究表明黄芩苷具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤及免疫抑制等作用,临床主要用于治疗急慢性肝炎和心血管疾病等^[3-4]。据 2015 年版《中国药典》(一部)记载,黄芩苷是经水提酸沉法制备,并规定其在黄芩中的质量分数不得少于 9% (按干燥品计算)。据有关文献报道^[5-6],黄芩苷的水溶性极差,稳定性不佳,口服给药后在体内的生物利用度低,临床应用受到了极大限制。但是本课题组前期发现在含黄芩的中药传统汤剂中黄芩苷的水溶性较好,与文献报道存在矛盾。

抑菌效果,发现黄芩苷镁盐的抑菌效果明显高于黄芩苷。但关于黄芩苷镁盐的肠吸收和药代动力学研究尚未见报道。因此,本实验采用肠单向灌流试验分析黄芩苷镁盐的肠吸收动力学特征,并比较黄芩苷镁盐和黄芩苷的肠吸收差异性;同时,大鼠灌胃给予黄芩苷镁盐颗粒和黄芩苷颗粒,比较二者的药代动力学特征,以期为黄芩苷镁盐的进一步开发和应用奠定理论基础,对含黄芩苷药物的制剂现代化和临床应用具有重要意义。

1 材料

1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司), AG-245 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司), GT16-3 型高速台式离心机(北京时代北利离心机有限公司), RC806 型溶出仪(天津市天大天发科技有限公司), BT100-1J 型恒流泵(保定兰格恒流泵有限公司)。黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110715-201318,纯度 $\geq 98\%$),黄芩苷、黄芩苷镁盐原料药(自制^[10],纯度均 $\geq 94.8\%$),乙腈、甲酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

健康雄性 SPF 级 Wistar 大鼠,体质量 (300 ± 10) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001。该实验动物的饲养严格遵守实验动物护理和使用指南的原则。大鼠在屏障动物房检疫室检疫 5 d 后,饲养于大鼠观察室[温度 (25 ± 2) °C,相对湿度 40% ~ 60%],给予充足的饲料和饮用水。观察室 12 h-12 h 循环光照,并定期消毒。本实验涉及动物的相关操作均在承德医学院实验动物福利伦理委员会的批准下进行,批准号 CDMULAC-2017-003,并严格遵循相关准则,善待动物,无虐待动物行为。

2 方法与结果

2.1 溶液的配制 精密称取黄芩苷对照品 2 mg,用甲醇稀释并定容至 10 mL,得 $200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 储备液。移取该储备液适量,加甲醇配成质量浓度分别为 50, 25, 12.5, 5, 2.5, 1.25, 0.5, 0.25, 0.125 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液,供含量测定和方法学考察用。

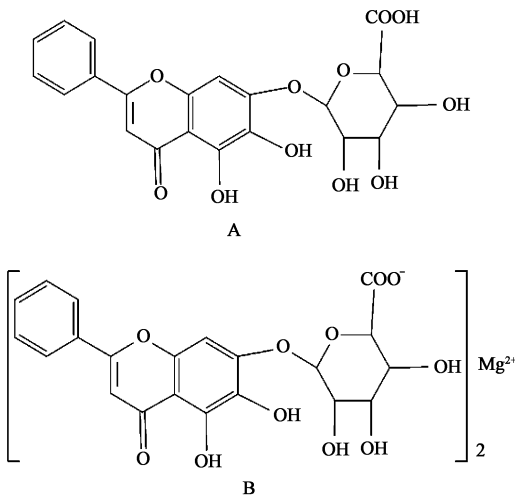


图 1 黄芩苷(A)和黄芩苷镁盐(B)的结构式
Fig.1 Structures of baicalin(A) and baicalin magnesium salt(B)

在此基础上,本课题组进行了大量实验,通过相关结构鉴定证明黄芩苷在中药黄芩中的原本存在形式是黄芩苷镁盐,其在水中的溶解度是黄芩苷的 2 225 倍,并已申请国家专利^[7],结构式见图 1。前期关于黄芩苷镁盐的稳定性试验表明,其在磷酸盐缓冲液和水中稳定性均良好^[8]。刘一鑫等^[9]通过纸片扩散法比较了黄芩苷及其镁盐对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌 3 种耐药性细菌的体外

精密称取黄芩苷原料药 2 mg,用甲醇定容至10 mL,得 200 mg·L⁻¹黄芩苷供试品溶液。精密称取黄芩苷镁盐原料药 2 mg,用水稀释并定容至 10 mL,得 200 mg·L⁻¹黄芩苷镁盐供试品溶液。

2.2 肠灌流液的配制

2.2.1 Krebs-Ringer 溶液(pH 7.4, K-R 液)^[11] 称取氯化钙 0.37 g,加适量水超声使溶解,加入氯化钠 7.8 g,磷酸二氢钠 0.32 g,碳酸氢钠 1.37 g,氯化镁 0.02 g,氯化钾 0.35 g 和葡萄糖 1.4 g,加水稀释并定容至 1 L,备用。

2.2.2 黄芩苷肠灌流液 取黄芩苷 34.0 mg,精密称定,溶解于 5 mL 无水乙醇中,加入维生素 C(抗氧化剂)2.0 g,用 K-R 液稀释并定容至 1 L^[12]。

2.2.3 黄芩苷镁盐肠灌流液 精密称取黄芩苷镁盐 34.8 mg,加入维生素 C(抗氧化剂)2.0 g,用 K-R 液稀释并定容至 1 L。

2.3 药物在肠循环中稳定性的考察 取适量黄芩苷和黄芩苷镁盐溶于 K-R 液中,在实验条件下放置 8 h,测定黄芩苷和黄芩苷镁盐的含量。结果发现二者在 8 h 内的含量无变化,表明黄芩苷和黄芩苷镁盐在该实验条件下稳定。

2.4 颗粒的制备 将黄芩苷镁盐或黄芩苷与微晶纤维素(MCC)按 1:1 的质量比加入高速搅拌制粒机中,以 2.5% 羟丙基甲基纤维素(HPMC)水溶液为黏合剂,制粒。所得颗粒于干燥箱中干燥(温度不得 > 60 ℃),取出后用 30 ~ 50 目筛整粒(方便大鼠灌胃给药),得黄芩苷镁盐颗粒(BMG)或者黄芩苷颗粒(BG)。采用 HPLC 检测颗粒中含黄芩苷镁盐或者黄芩苷的质量分数分别为 22.20% 和 25.09%。采用转篮法考察颗粒的溶出情况^[11],转速设定 100 r·min⁻¹,温度 37 ℃,溶出介质选择人工胃肠液,以模拟大鼠体内胃肠环境。分别于 1, 2 h 人工胃液中取样, HPLC 测定指标成分的含量,计算累积释放度;于 0.5, 1, 2, 3 h 人工肠液中取样,计算累积释放度。结果显示 BMG 和 BG 在人工胃液中 2 h 的累积释放度分别为 67.8% 和 43.2%,在人工肠液中 3 h 的累积释放度分别为 94.4% 和 87.1%。

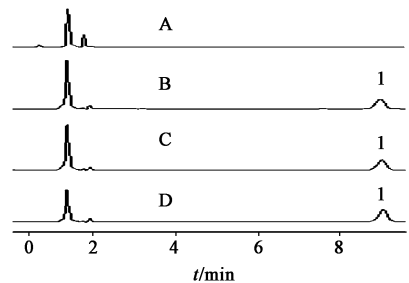
2.5 血浆样品的处理 精密取血浆样品 50 μL,加入甲醇 50 μL,涡旋 1 min 使混匀,加入 1 mol·L⁻¹磷酸二氢钾 25 μL 和乙腈 75 μL,涡旋 3 min,混匀,于 15 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液进样分析。

2.6 色谱条件 Discovery C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相选择乙腈-0.2% 甲酸水溶液

(23:77),检测波长 278 nm,流速 0.8 mL·min⁻¹,柱温 37 ℃,进样量 10 μL。

2.7 方法学考察

2.7.1 专属性试验 取空白血浆 50 μL,分别加入甲醇和黄芩苷对照品溶液各 50 μL,按 2.5 项下方法处理血浆,同时分别取给药 0.5 h 后的血浆样品进行 HPLC 分析,见图 2。结果显示血清样品的杂质峰不干扰样品的测定,黄芩苷的保留时间 9.1 min。



A. 空白血浆;B. 对照品 + 空白血浆;C. 黄芩苷颗粒;D. 黄芩苷镁盐颗粒;1. 黄芩苷

图2 给药 0.5 h 后血浆样品的 HPLC

Fig. 2 HPLC chromatograms of plasma samples after administration within 0.5 h

2.7.2 标准曲线的绘制及最低定量限(LLOQ)

精密量取空白血浆 50 μL,加入系列质量浓度的黄芩苷对照品溶液,配成质量浓度分别为 50, 25, 12.5, 5, 2.5, 1.25, 0.5, 0.25, 0.125 mg·L⁻¹的血浆样品,按 2.5 项下方法处理,按 2.6 项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,待测药物质量浓度为横坐标,得标准曲线回归方程 $Y = 32\ 613X + 21\ 678$ ($r = 0.999\ 9$),线性范围 0.125 ~ 50 mg·L⁻¹。LLOQ 选择 0.125 mg·L⁻¹。

2.7.3 精密度和回收率试验 将黄芩苷质量浓度为 0.25, 2.5, 25 μg·mL⁻¹的血浆样品作为 QC 样品,于 1 d 内重复分析 6 次,计算日内精密度 RSD 分别为 1.8%, 2.0%, 2.5% ($n = 3$);每日测定 1 次,连续测定 5 d,计算日间精密度 RSD 分别为 2.3%, 1.9%, 2.2% ($n = 3$)。回收率为血浆样品与 2.1 项下相应质量浓度的黄芩苷对照品溶液的比值 ($n = 3$),结果回收率分别为 (98.14 ± 0.93)%, (97.12 ± 2.35)%, (99.45 ± 4.44)%。结果表明该方法的精密度和回收率均符合要求。

2.7.4 稳定性试验 取黄芩苷镁盐和黄芩苷血浆样品适量,分别在冻融(循环 3 次,各 24 h),冷冻和室温条件下存放一定时间后,按 2.5 项下方法处理,按 2.6 项下色谱条件测定,考察样品在不同条件下放置的稳定性。结果显示血浆样品在冻融条件下第

3 次循环后的样品峰面积为初始峰面积的 80.1%；冷冻条件下样品可放置 15 d, 时间延长峰面积变化明显；室温下放置 12 h, 样品峰面积无明显差异, RSD 1.9%。故建议血浆样品应冷冻保存并尽量于 24 h 内完成测定。

2.8 大鼠在体肠单向灌流试验^[13] 12 只大鼠实验前禁食一夜(自由饮水), 随机等分为黄芩苷镁盐组和黄芩苷组。按 0.005 mL·g⁻¹ 腹腔注射 20% 乌拉坦溶液, 麻醉并固定。沿大鼠腹中线剪开约 3 cm, 选取十二指肠到结肠段, 在两端各剪切 1 个小口。于上端小口处插入直径为 0.3 cm 的玻璃插管, 用线扎紧。用 37 °C 的生理盐水洗净肠管内容物(肉眼可观察到流出澄清的液体)。在肠管下端小口处插入一相同玻璃管, 用线扎紧。将肠管上端的玻璃管与泵相连并放入肠循环液中, 下端玻璃管接一已称重的 50 mL 小烧杯, 形成单项通路。含药肠循环液

以 0.5 mL·min⁻¹ 的流速平衡 10 min, 将流速调至 0.2 mL·min⁻¹, 开始实验。每隔 15 min 更换 1 个小烧杯, 并将换下的小烧杯称重, 循环 2 h 后, 中止实验。将收集的肠液于 15 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 采用 HPLC 测定。实验最后, 剪下灌流肠断并测量其长度和半径。实验过程中使用手术灯保持大鼠体温, 插管时注意避免肠黏膜的破坏。采用质量法计算肠吸收动力学参数, 包括药物的吸收速率常数 (K_a) 和表观渗透系数 (P_{app})。

$$K_a = (1 - C_{out} V_{out} / C_{in} V_{in}) \times Q / V;$$

$$P_{app} = -Q \times \ln(C_{out} Q_{out} / C_{in} Q_{in}) / 2\pi RL$$

式中 V_{in} 和 V_{out} 分别为肠道进出口灌流液的体积, C_{in} 和 C_{out} 分别为肠道进出口灌流液的质量浓度, L 和 R 分别为测量的被灌流肠段的长度和横截面半径, V 为被灌流肠段的体积, Q 为灌流速度 (0.2 mL·min⁻¹)。结果见表 1, 图 3。

表 1 黄芩苷和黄芩苷镁盐的肠吸收动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Parameters of intestinal absorption kinetics of baicalin and baicalin magnesium salt ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药物	K_a/h^{-1}	$P_{app}/cm \cdot h^{-1}$	$t_{1/2}/h$	每小时单位体积的肠吸收量/ $mg \cdot h^{-1} \cdot cm^{-3}$
黄芩苷	0.003 9 ± 0.039	0.005 2 ± 0.038	3.069 ± 0.478	0.013 2 ± 0.119
黄芩苷镁盐	0.063 7 ± 0.670	0.081 9 ± 1.200	3.079 ± 0.490	0.023 5 ± 0.166

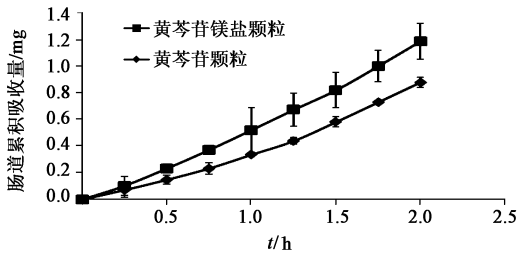


图 3 黄芩苷镁盐和黄芩苷的肠道累积吸收量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Cumulative intestinal absorption amounts of baicalin magnesium salt and baicalin ($\bar{x} \pm s, n=6$)

由表 1 可知, 黄芩苷镁盐的每小时单位体积的肠吸收量 (Abs) 是黄芩苷的 1.78 倍, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明与黄芩苷比较, 黄芩苷镁盐在大鼠肠道的吸收更好。黄芩苷镁盐和黄芩苷的 K_a 具有统计学差异 ($P < 0.05$), 说明与黄芩苷比较, 黄芩苷镁盐在大鼠肠道的吸收速率更快。由图 3 可知, 黄芩苷镁盐的肠道累积吸收量明显高于黄芩苷, 且二者的吸收未出现自我抑制作用。据文献报道, 黄芩苷的吸收机制主要为被动扩散^[14], 黄芩苷镁盐作为黄芩苷在黄芩中的原本存在形式, 吸收机制尚不明确, 有待于进一步研究证实。

据文献报道, 当大鼠体内 1 种药物的 $P_{app} < 3.0 \times 10^{-6} cm \cdot s^{-1}$ 或 $> 2.0 \times 10^{-5} cm \cdot s^{-1}$ 时, 说明该药物在人体内的吸收情况分别为差或良好^[15-16]。故可预测黄芩苷镁盐在人体内吸收良好。据生物药剂学分类系统 (BCS) 分析, 黄芩苷属 IV 类药物, 即水溶性差、渗透性低、体内吸收差。在本研究中, 黄芩苷的 $P_{app} > 2.0 \times 10^{-5} cm \cdot s^{-1}$, 得出的结论与前期研究矛盾, 原因尚不明确, 推测可能是受试动物的影响。

2.9 药代动力学研究 选择实验前禁食 12 h (自由饮水) 的健康雄性 Wistar 大鼠 12 只, 随机等分为 BMG 组和 BG 组, 灌胃给予相应颗粒。分别于给药后的 0.0833, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 时大鼠眼静脉丛取 0.5 mL, 置于预先涂有 1% 肝素钠生理盐水溶液的离心管中, 于 15 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 得血浆样品。按 2.5 项下操作处理血浆样品, 按 2.6 项下色谱条件测定, 结果见表 2 和图 4。实验过程中为保证灌胃颗粒所含黄芩苷质量相同, 采用黄芩苷等摩尔灌胃法, 灌胃给药剂量相当于黄芩苷 100 mg·kg⁻¹, 即黄芩苷 0.224 mol·kg⁻¹。黄芩苷和黄芩苷镁盐具体给药量的 $m_{黄芩苷}$ 和

$m_{\text{黄芩苷镁盐}}$ 换算公式分别为 $m_{\text{黄芩苷}} = 0.224 \times M_{\text{黄芩苷}} / 25.09\% \times m_{\text{rat}} / 1000$, $m_{\text{黄芩苷镁盐}} = 0.224 / 2 \times M_{\text{黄芩苷镁盐}} \times 1 / 22.20\% \times m_{\text{rat}} / 1000$, 式中 $M_{\text{黄芩苷}}$ 和 $M_{\text{黄芩苷镁盐}}$ 分别为黄芩苷和黄芩苷镁盐的相对分子质量, m_{rat} 为灌胃大鼠的体重, 25.09% 和 22.20% 分别为黄芩苷和黄芩苷镁盐颗粒中药效成分的质量分数。结果表明口服黄芩苷镁盐颗粒与黄芩苷颗粒后, 主要药动学参数基本一致, 且黄芩苷镁盐和黄芩苷^[17] 体内吸收均出现了双峰现象。

表 2 黄芩苷镁盐和黄芩苷的主要药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 2 Main pharmacokinetic parameters of baicalin magnesium salt and baicalin in rat plasma after oral administration of BMG and BG ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

参数	BG 组	BMG 组
$T_{\text{max}} / \text{h}$	8.200 ± 3.231	8.217 ± 5.471
$C_{\text{max}} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	5.021 ± 1.244	5.278 ± 2.621
$\text{AUC}_{0-4} / \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$	50.420 ± 7.818	54.183 ± 17.584
$t_{1/2} / \text{h}$	0.111 ± 0.026	0.110 ± 0.033
$\text{CL}_z / \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$	1.647 ± 0.548	1.762 ± 0.563

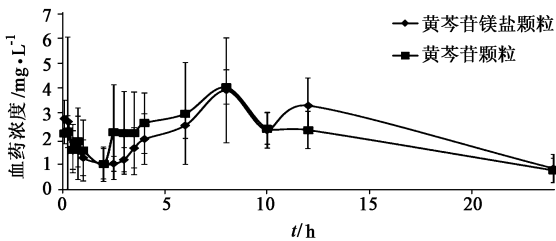


图 4 黄芩苷镁盐和黄芩苷的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Fig. 4 Concentration-time curves of baicalin magnesium salt and baicalin in plasma ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3 讨论

据文献报道, 药物在肠道的吸收程度和吸收特征是影响口服药物生物利用度的重要因素^[18]。本研究发现黄芩苷镁盐在肠道的吸收程度和吸收特征明显优于黄芩苷, 所以预测与黄芩苷比较, 其口服生物利用度较好。但是大鼠灌胃给予黄芩苷镁盐和黄芩苷颗粒后, 二者的药时曲线下面积 (AUC_{0-4}) 无显著性差异, 与肠吸收试验结论不符。专利研究表明根据 2015 年版《中国药典》(一部) 制备黄芩苷时, 加酸沉淀可破坏其原有结构, 使其水溶性变差, 吸收速度减慢, 生物利用度和药效降低^[7]。故本研究中黄芩苷镁盐灌胃给药后, 药动学特征与黄芩苷无显著性差异的原因可能是黄芩苷镁盐可在胃酸的作用下被还原成了黄芩苷。

黄芩苷镁盐和黄芩苷均存在显著的双峰现象。

原因是黄芩苷镁盐在胃酸的作用下还原成黄芩苷, 其在体内经被动扩散和肝肠循环会出现双吸收现象^[11]。而且黄芩苷镁盐作为黄芩苷在黄芩中的原本存在形式, 推测其在不破坏结构的条件下灌胃给药, 亦会出现双峰现象。故本实验室接下来将利用现代化制剂手段, 在不破坏黄芩苷镁盐结构的基础上, 研究黄芩苷镁盐的药代动力学, 以验证双吸收现象的存在。

由肠吸收动力学试验结果可预测, 与黄芩苷比较, 黄芩苷镁盐在整个肠段吸收更好。一方面可能是由于黄芩苷镁盐在水中的溶解度较大^[7], 使其在大鼠体内的吸收加快; 其次, 也可能是黄芩苷镁盐中所含的镁离子起到某种作用, 使其肠吸收量增加。具体原因和机制尚未见报道, 有待于进一步研究证实。同时, 有文献指出一般对于在全肠段均有良好吸收的药物, 比较适合于制成缓控释制剂, 以提高药物的生物利用度^[19-20]。本研究结果可为黄芩苷镁盐新药和新剂型的开发提供理论指导, 但制剂过程中需注意酸性环境对黄芩苷镁盐的影响。

[参考文献]

- [1] 姚磊, 张敏, 王鹏娇, 等. 黄芩中黄芩苷生物转化工艺优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 22-24.
- [2] 金鹏, 许海舰, 徐宝欣, 等. 黄芩苷研究现状及其镁盐研究前景[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 228-234.
- [3] 辛文好, 宋俊科, 何国荣, 等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 647-659.
- [4] 张喜平, 田华, 程琪辉. 黄芩苷的药理作用研究现状[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(11): 1212-1215.
- [5] 张婷, 朱婷婷. 不同赋形剂对黄芩苷溶液稳定性的影响[J]. 中药新药与临床研究, 2004, 15(3): 192-194.
- [6] 张琪, 陈忻. 黄芩苷的药动学研究进展[J]. 中南药学, 2011, 9(3): 209-212.
- [7] 刘翠哲, 王志轩, 苗策禹, 等. 一种黄芩苷镁化合物及其制备方法与它的用途: 中国, CN105732 753A[P]. 2016-07-06.
- [8] 许海舰, 刘一鑫, 王志轩, 等. 黄芩苷镁盐的稳定性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3076-3079.
- [9] 刘一鑫, 薛非菲, 许海舰, 等. 不同方法制备黄芩苷及其镁盐体外抑菌实验[J]. 天津药学, 2016, 28(4): 1-3.
- [10] 刘喜纲, 崔英慧, 陈大为, 等. 大黄总蒽醌大鼠在体胃肠吸收[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(3): 188-191.

- [11] 刘太明, 蒋学华. 黄芩苷和黄芩素的吸收机理研究 [D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [12] 张艳菊, 王晓玲. 不同厂家三黄片中黄芩苷、盐酸小檗碱的溶出度 [J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(6): 62-66.
- [13] ZENG X Y, DONG S, HE N N, et al. Comparative pharmacokinetics of arctigenin in normal and type 2 diabetic rats after oral and intravenous administration [J]. *Fitoterapia*, 2015, 105: 119-126.
- [14] ZHU M L, LIANG X L, ZHAO L J, et al. Elucidation of the transport mechanism of baicalin and the influence of a *Radix Angelicae Dahuricae* extract on the absorption of baicalin in a Caco-2 cell monolayer model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(2): 553-559.
- [15] Fagerholm U, Johansson M, Lennernäs H. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum [J]. *Pharm Res*, 1996, 13(9): 1336-1342.
- [16] Cook T J, Shenoy S S. Intestinal permeability of chlorpyrifos using the single-pass intestinal perfusion method in the rat [J]. *Toxicology*, 2003, 184(2/3): 125-133.
- [17] ZENG M F, PAN L M, ZHU H X, et al. Comparative pharmacokinetics of baicalin in plasma after oral administration of Huang-Lian-Jie-Du-Tang or pure baicalin in MCAO and sham-operated rats [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(6): 490-496.
- [18] 祝诚诚, 何新. 药物肠道吸收研究方法 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 222-227.
- [19] 李敏, 胡金梅, 王春英, 等. 间尼索地平消旋体在大鼠血浆中的蛋白结合率及其肠吸收动力学研究 [J]. 中国药房, 2013, 24(1): 23-26.
- [20] 任非, 段坤峰, 吴宗耀, 等. 戟叶马鞭草苷大鼠在体肠吸收动力学研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4039-4042.

[责任编辑 刘德文]